

Т. М. Рябова, И.М. Лысенко,
В.И. Новикова, Л.И. Жукова

Витебский государственный
медицинский университет»
г. Витебск

Острые бронхиты и пневмонии у детей грудного возраста: особенности иммуноглобулинового статуса

В настоящем исследовании представлены результаты изучения показателей гуморального иммунитета у детей грудного возраста с острыми бронхолегочными заболеваниями, возможности оптимизации терапии.

Введение

Становление и созревание иммунной системы, факторов неспецифической резистентности начинается с ранних сроков гестации и продолжается в течение всего периода беременности и после рождения. Синтез собственных иммуноглобулинов у плода

начинается между 10-й и 23-й неделями жизни. Плод синтезирует незначительное количество IgG, однако его плазматическая концентрация особенно интенсивно нарастает в последние недели беременности, нередко превышая уровень в материнской крови. Это достигается в результате активного транспорта IgG через плаценту. При внутриутробном контакте с антигенами иммунная система плода отвечает нарастанием синтеза IgM [1, 2, 5]. Известно, что материнские антитела класса IgM не проходят через плаценту. Этим объясняется недостаточная защищенность новорожденного против грамотрицатель-

Таблица 1

Концентрация иммуноглобулинов А, М, G сыворотки крови у обследованных детей ($M \pm m$)

Параметры	Пневмонии всего (n=68)	Бронхиты всего (n=84)	Контрольная группа (n=22)	p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
IgA (г/л)	0,48±0,08	0,35±0,03	0,39±0,06	0,103	0,534	0,571
IgM (г/л)	2,03±0,21	1,26±0,08	0,93±0,13	0,003	0,022	0,049
IgG (г/л)	10,18±0,63	6,73±0,40	8,63±0,75	<0,001	0,015	0,030

Примечание – 1-2 – отличия между группой больных острой пневмонией и острым бронхитом.

ных бактерий (кишечной палочки, сальмо-неллеза и др.). Иммуноглобулины классов IgA и IgE также не поступают к плоду от матери. Синтез IgA начинается только после рождения. Материнские антитела IgG защищают новорожденных и детей первых месяцев жизни от дифтерийного токсина, вирусов кори, полиомиелита, краснухи, от микробных инфекций. Период элиминации материнских антител класса IgG составляет 21 день. Катаболизм иммуноглобулинов и ограниченный их синтез приводят к значительному снижению концентрации IgG в возрасте между 2-м и 3-м месяцами жизни, на этом фоне постепенно нарастает синтез IgA и IgM [1, 5, 7, 8].

Воздействие различных антигенов на первом году жизни проявляется как первичный иммунный ответ через усиление синтеза антител класса IgM. При пер-

вичном иммунном ответе В-клетки, несущие иммунологическую память, не дифференцируются [1, 4, 6, 7]. Такой тип иммунного ответа является доминирующим в течение первых 2 лет жизни. С возрастом ребенка происходит переключение гуморальных реакций иммунного ответа на синтез IgG-антител, что обеспечивается генами переключения иммунного ответа. К концу первого года жизни концентрация IgG составляет 50-60% средних значений взрослых, IgA – только 20-30%. Содержание IgM в крови достигает уровня такового показателя у взрослых к 3-5 годам, IgA – к 4 годам, IgG – к 5-6 годам. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови является результатом установленного равновесия между их синтезом и распадом. Увеличение количества иммуноглобулинов может быть обусловлено усилением

ем их синтеза или уменьшением скорости распада. Снижение – противоположная ситуация – депрессия синтеза и (или) увеличение интенсивности распада. У детей первого полугодия жизни собственный синтез иммуноглобулинов интенсифицируется медленно и только при определенной антигенной нагрузке, гуморальный иммунитет срабатывает на усиленную дифференцировку плазматических клеток.

В процессе роста ребенка существуют определенные критические периоды развития иммунологической реактивности, когда на антигенные воздействия иммунная система дает неадекватный ответ. В течение первого года жизни растущий и развивающийся организм ребенка переживает два таких критических периода. Первый период – неонатальный. В силу анатомо-физиологических особенностей новорожденный ребенок проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, грамотрицательной флоре. Для него характерна склонность к генерализации микробно-воспалительного процесса, к септическим состояниям, высокая чувствительность к вирусным инфекциям, против которых организм ребенка не защищен материнскими антителами. Вторым критическим периодом считают 3-6 месяцев жизни, характерной чертой которого является ослабление пассивно полученных факторов гуморального иммунитета в связи с распадом материнских антител. На большинство возбудителей инфекций развивается первичный иммунный ответ с преимуществом синтеза IgM антител, не оставляющий иммунологической памяти. Чувствительность к вирусным инфекциям особенно высока вследствие незрелости системы местного иммунитета [3, 6, 7, 8]. В первые месяцы жизни преобладает супрессорная направленность иммунных реакций, биологический смысл которой состоит в предупреждении тяжелой иммунокомплексной патологии вследствие контакта с огромным числом антигенов.

Таким образом, первые 18 месяцев жизни ребенка рассматриваются как критический период в развитии респираторного тракта, наиболее уязвимый для инфекций. Следовательно, актуальность изучения особенностей иммунного статуса при респираторных заболеваниях представляется нам неоспоримой. Исследование фундаментальных закономерностей может дать важные практические, основанные на знании иммунопатогенеза результаты по профилактике, диагностике и лечению инфекционных заболеваний детей первого года жизни, будет способствовать оптимизации мероприятий по интенсивной терапии, полноценной реабилитации и снижению уровня инвалидизации детей с респираторной патологией.

Материалы и методы

В настоящем исследовании представлены результаты изучения показателей гуморального иммунитета у 152 ребенка в возрасте 1 – 6 месяцев, находившихся на лечении в отделении интенсивной

терапии и реанимации, в детском инфекционном боксированном отделении УЗ «Витебская детская областная клиническая больница». Средний возраст детей – $2,7 \pm 0,1$ месяцев. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу были включены дети с острой пневмонией (68 детей), во 2-ю – с острым бронхитом (84 ребенка). Контрольную группу составили 22 здоровых ребенка, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови проводили с помощью простой радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием моноспецифических иммуноглобулиновых антисывороток и стандартов. Изучение иммунологических показателей сыворотки крови проводили на базе иммунологической лаборатории УЗ «Витебская детская областная клиническая больница». Обработку данных, статистический анализ производили с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

У детей с бронхолегочной патологией в острый период заболеваний выявлен ряд особенностей гуморального звена системы иммунитета. У детей с острым бронхитом выявлены статистически значимое повышение концентрации IgM ($1,26 \pm 0,08$ г/л, $p=0,049$) и понижение концентрации IgG ($6,73 \pm 0,40$ г/л, $p=0,03$). У детей с острой пневмонией выявлены более значительные изменения, характеризующиеся повышением IgM до $2,03 \pm 0,21$ г/л ($p=0,022$) и IgG до $10,18 \pm 0,63$ г/л ($p=0,015$). Статистически значимых изменений концентрации IgA у детей с острой пневмонией и острым бронхитом не выявлялось (таблица 1).

1-3 – отличие между группой больных острой пневмонией и контрольной группой.

2-3 – отличие между группой больных острым бронхитом и контрольной группой.

Нами было проведено сравнительное исследование показателей гуморального звена иммунитета у детей с острым бронхитом (41 ребенок) и острым бронхитом с бронхоспазмом (43 ребенка).

Анализ содержания иммуноглобулинов выявил снижение уровня IgG у детей с острым бронхитом с бронхоспазмом ($6,31 \pm 0,54$ г/л, $p=0,015$) в сравнении с детьми контрольной группы. Первичный иммунный ответ, выразившийся гиперпродукцией IgM был отмечен у детей с острым бронхитом с бронхоспазмом ($1,41 \pm 0,13$ г/л; $p=0,022$ в сравнении с контрольной группой; $p=0,043$ в сравнении с детьми с острым бронхитом). В группе детей с острым бронхитом статистически значимых изменений концентрации IgM ($1,1 \pm 0,07$ г/л, $p=0,227$) и IgG ($7,18 \pm 0,57$ г/л, $p=0,134$) по отношению к контрольной группе не было выявлено. Снижение концентрации IgA у детей с острым бронхитом до $0,37 \pm 0,05$ г/л и у детей с острым бронхитом с бронхоспазмом до $0,32 \pm 0,04$ г/л статистически не было значимым при сравнении между собой

Таблица 2

Концентрация иммуноглобулинов А, М, G сыворотки крови у обследованных детей ($M \pm m$)

Параметры	Подгруппа А (n=21)	Контрольная группа (n=22)	p
IgA (г/л)	0,33±0,07	0,39±0,06	0,536
IgM (г/л)	1,27±0,14	0,93±0,13	0,084
IgG (г/л)	4,34±0,48	8,63±0,75	<0,001

Примечание – p – уровень значимости отличий между подгруппой А и контрольной группой. Достоверность отличий оценена с помощью критерия Манна-Уитни.

(p=0,424) и контрольной группой (p=0,799 и p=0,361 соответственно).

Анализ статуса иммуноглобулинов проводился также в двух подгруппах у детей с острой внегоспитальной пневмонией.

У больных острой пневмонией с явными признаками воспалительного процесса в легких, дыхательной недостаточностью и токсикозом выявлялось увеличение всех трех классов сывороточных неспецифических иммуноглобулинов: IgM (2,2±0,34 г/л, p<0,001), IgG (11,04±0,72 г/л, p=0,042) и IgA (0,52±0,11 г/л, p=0,439), что свидетельствовало о напряженной защите против токсинов, корпускуляр-

ных антигенов и аллергенных компонентов вирусно-бактериальных инфекций. У больных с атипичным течением воспалительно-го процесса сохранялась стимуляция синтеза IgM (1,67±0,21 г/л, p=0,005).

Мы провели индивидуальное сопоставление содержания иммуноглобулинов в группах обследуемых детей с показателями содержания иммуноглобулинов здоровых детей в пределах 95% доверительного интервала. При индивидуальном анализе концентрации IgA (95% доверительный интервал: 0,25-0,53 г/л) у детей исследуемых групп установлена разнонаправленность изменений его содержания. Анализ уровня IgA выявил его неоднородность: у

Таблица 3

Концентрация иммуноглобулинов А, М, G сыворотки крови у детей основной группы при поступлении и на 10-14 сутки ($M \pm m$)

Параметры	При поступлении (n=11)	10-14 сутки заболевания (n=11)	p
IgA (г/л)	0,35±0,12	0,37±0,12	0,128
IgM (г/л)	1,13±0,12	1,48±0,12	0,003
IgG (г/л)	4,31±0,61	8,25±0,58	0,003

Примечание – p – уровень значимости отличий показателей при поступлении и на 10-14 сутки. Достоверность отличий оценена с помощью критерия Вилкоксона.

Таблица 4

Концентрация иммуноглобулинов А, М, G сыворотки крови у детей группы сравнения при поступлении и на 10-14 сутки ($M \pm m$)

Параметры	При поступлении (n=10)	10-14 сутки заболевания (n=10)	p
IgA (г/л)	0,32±0,07	0,33±0,07	0,327
IgM (г/л)	1,42±0,26	1,49±0,26	0,012
IgG (г/л)	4,37±0,78	4,02±0,67	0,575

Примечание – p – уровень значимости отличий показателей при поступлении и на 10-14 сутки. Достоверность отличий оценена с помощью критерия Вилкоксона.

28,57% обследованных больных с острым бронхитом и у 33,82% детей с острой пневмонией он превосходил концентрацию IgA в сыворотке крови здоровых детей, у 50% и 39,71% соответственно – не достигал его значения, а у 21,43% детей с острым бронхитом и 26,47% детей с острой пневмонией соответствовал ему.

Анализ уровня IgM (95% доверительный интервал: 0,66-1,21 г/л) выявил: у 39,29% обследованных больных с острым бронхитом и у 48,53% детей с острой пневмонией он превосходил концентрацию

IgM в сыворотке крови здоровых детей, у 14,28% и 7,35% соответственно – не достигал его значения, а у 46,43% детей с острым бронхитом и 44,12% детей с острой пневмонией соответствовал ему.

Анализ уровня IgG (95% доверительный интервал: 7,07-10,18 г/л) выявил: у 17,86% обследованных больных с острым бронхитом и у 52,94% детей с острой пневмонией он превосходил концентрацию IgG в сыворотке крови здоровых детей, у 55,95% и 30,88% соответственно – не достигал его значения, а у 26,19% детей с острым бронхитом и 16,18% детей

с острой пневмонией соответствовал ему. Уровни IgG ниже границ 95% доверительного интервала выявлялись у 21,74% пациентов с типичным течением острой внегоспитальной пневмонии и у 50% детей с атипичным течением заболевания.

В последние годы для повышения эффективности терапии тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у детей рекомендованы к применению стандартные препараты иммуноглобулинов человека для внутривенного введения. Однако мнения исследователей по их эффективности и целесообразности применения расходятся. Учитывая полученные данные о содержании иммуноглобулинов в сыворотке крови, была выделена подгруппа А пациентов с пониженным уровнем IgG (ниже границ 95% доверительного интервала). Показатели содержания иммуноглобулинов сыворотки крови у детей этой подгруппы представлены в таблице 2.

Эти дети были распределены на 2 группы в зависимости от характера лечения. В основную группу вошли 11 детей с пневмонией, которым в комплекс лечебных мероприятий включали инфузию иммуноглобулина для внутривенного введения в дозе 400 мг/кг со 2-3 суток пребывания в стационаре. Группу сравнения составили 10 детей с острой пневмонией, в комплексное лечение которых иммуноглобулин для внутривенного введения не был включен.

Статистически значимых отличий показателей иммуноглобулинов в основной группе и группе сравнения не было выявлено. Исследование содержания IgA, IgM, IgG проводили при поступлении в стационар и на 10-14 день заболевания (таблицы 3 и 4).

После введения иммуноглобулинов для внутри-

венного введения у всех детей основной группы повышалась концентрация IgG в среднем до $8,25 \pm 0,58$ г/л ($p=0,003$). Статистически значимых изменений концентрации IgA не было выявлено в обеих группах. Повышение IgM до $1,48 \pm 0,12$ г/л ($p=0,003$) в основной группе и $1,49 \pm 0,26$ г/л ($p=0,012$) в группе сравнения указывало на выработку собственного иммуноглобулина в ответ на инфекционный процесс.

Применение иммуноглобулинов для внутривенного введения привело к повышению уровня иммуноглобулинов классов М и G, что можно рассматривать как положительную реакцию, направленную на активацию факторов гуморального иммунитета. Включение в комплексную терапию иммуноглобулинов для внутривенного введения уменьшило длительность проведения антибактериальной терапии, длительность пребывания в стационаре пациентов основной группы на 2,5 койко/дня.

Выводы

Для детей грудного возраста с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей характерны дискоординационные изменения со стороны гуморального звена иммунитета, выраженность и характер которых зависит от клинической формы заболевания. Определение типа дисиммуноглобулинемии, являющегося одним из диагностических критериев, дает возможность адекватно оптимизировать лечение. Включение в комплексную терапию иммуноглобулинов для внутривенного введения уменьшило длительность проведения антибактериальной терапии, длительность пребывания в стационаре пациентов с острой пневмонией на 2,5 койко/дня.

Литература

1. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // *Педиатрия*. – 2005. – №4. – С. 47-61.
2. Вельтищев Е.Ю. Имунная недостаточность у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2004. – №4. – С. 4-10.
3. Вельтищев Е.Ю., Запруднов А.М. Лечение иммунной недостаточности у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2004. – №6. – С. 29-36.
4. Дмитриева И.В., Сперанский В.В., Зарипова Р.М. Имунный статус детей с различными формами бронхолегочной патологии инфекционно-воспалительного генеза // *Педиатрия*. – 2001. – №1. – С. 98.
5. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Шилова И.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей // *Педиатрия*. – 2005. – №4. – С. 61-65.
6. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Г.А Самсыгина [и др.]; под общ. ред. Г.А. Самсыгиной. – М.: Миклош, 2006. – 279 с.
7. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. Учебное пособие – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
8. Сенцов Т.Б. Возможности иммуномодулирующей терапии в практике педиатра. // *Справочник педиатра*. – 2006. – №6. – С. 30-45.